Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Marburg a. d. Lahn
Direktor: Geheimer Medizinalrat Prof. Dr. E. Kehrer

Ueber die Wirkung von Hypophysenvorderlappenhormon auf die männlichen Geschlechtsdrüsen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
in der Gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Rolf Grüber
Assistent aus Halver (Westf.)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Marburg-Lahn
Buchdruckerei Hermann Bauer
1935

Angenommen von der medizinischen Fakultät Marburg
am 29. März 1935.

Referent: Prof. Neumann.

Korreferent: Geheimrat Kehrer.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Inhaltsverzeichnis.

A) Einleitung 5
B) Die in der Literatur angegebenen Arbeiten über H.V.H. und die männlichen Keimdrüsen 5
C) Eigene Versuche
1. Die Wirkung von H.V.H. in hohen Dosen auf ausgewachsene Kaninchenböcke 16
2. Die Wirkung von H.V.H. auf jugendliche männliche Mäuse . 21
a) Implantation von Rohprolan 21
b) Implantation von H.V.H. Substanz 24
D) Zusammenfassung 25
E) Schlußbetrachtung 26
F) Literaturverzeichnis 31

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554414_0043

A) Einleitung.

Die Ergebnisse der Hormonforschung speziell die der Hypophyse als innersekretorischer Drüse haben wohl in der letzten Zeit große Fortschritte gemacht, doch sind die verschiedenen Untersucher oft zu widersprechenden Resultaten gekommen. Besonders die Beziehungen zu den männlichen Keimdrüsen sind noch ungeklärt, sodaß es sich lohnt, die einzelnen Versuche zu kontrollieren und kritisch zu betrachten.

Bereits H. Bock hat in seiner Dissertation: Die Wirkung des H.V.H. auf infantile männliche Mäuse (Marburg 1931) gesagt, daß die nichteinheitlichen Befunde sich zum Teil dadurch erklären lassen, daß die Versuchsvoraussetzungen falsch waren. Die Unterscheidung und Trennung der verschiedensten Hormone im Urin war damals noch nicht in dem Maße möglich wie heute, es wurde mit Stoffen gearbeitet, deren Mengenverhältnis unbekannt war.

Mir wurde die Aufgabe gestellt, die Experimente Peseneckers, der ausgewachsene männliche Mäuse durch H.V.H. Gaben zu einem hohen Prozentsatz sterilisieren konnte, auch an Kaninchenböcken weiterzuführen.

B) Die in der Literatur angegebenen Arbeiten über H. V. H. und die männlichen Keimdrüsen.

Ein zusammenfassender Ergebnisbericht soll zunächst kurz über das vorliegende Schrifttum orientieren.

Smith and Engle (1927) fanden an Mäusen und Ratten nach Hypophysenstückchenimplantationen in die Muskulatur regelmäßig eine Größen- und Gewichtszunahme der akzidentellen Geschlechtsorgane; in den Hoden aber keine übereinstimmenden Reaktionen. Beim ausgewachsenen Tier konnten sie eine Steigerung der Libido nachweisen. Sie nahmen an, daß das H.V.H. über die Hoden auf die sekundären Geschlechtsorgane einwirkt.

Fels (1928) behandelte jugendliche männliche Mäuse mit Schwangerenserum und stellte fest, daß das Ovarialhormon

die Hodenreifung hemmt, und daß das H.V.H. die Wucherung der akzidentellen Geschlechtsorgane bewirkt.

Voss und Loewe (1927—1928) nahmen zu ihren Versuchen Hypophysenvorderlappensubstanz vom Schaf. An Mäusen sahen sie einen stimulierenden Einfluß des H.V.H. auf die Hoden. Das Wachstum der Nebenorgane hielten auch sie für eine sekundäre Erscheinung der primären Hodenreifung.

Evans und Simpson (1928) erzeugten bei 21tägigen Ratten durch H.V.H. Riesenwuchs. Sie glauben, daß die alkalischen Extrakte der Hypophyse das wachstumserregende Hormon mit leicht hemmender Wirkung auf das Genitale enthalten; daß dagegen die sauren Extrakte wachstumshemmende Stoffe und fördernde Substanzen für das Genitale besitzen.

Aschheim und Zondek stellten bei jugendlichen männlichen Mäusen durch Prolanbehandlung eine geringe Größen- und Gewichtszunahme der Hoden fest. Auffallend war die Vergrößerung der Nebenorgane. Durch Implantation von H. V.H.-Substanz hatten sie keine eindeutige Reaktion erhalten.

Biedl (1926) fand dagegen, daß H.V.H. die Entwicklung des Genitalapparates männlicher Ratten hemmte.

Brouha et Simonnet (1929) versuchten die Ashheim-Zondeksche Schwangerschaftsreaktion auch an infantilen männlichen Mäusen anzustellen. Sie beobachteten bei Tieren von 7—10 g Gewicht eine Schwellung der Hoden und eine Vergrößerung der akzessorischen Drüsen. Bei älteren Tieren blieb die Vergrößerung der Hoden aus. Mit Urin aus späteren Schwangerschaftsmonaten sahen sie wegen der Zunahme des Follikulingehaltes des Urins keine Wirkung.

Engle (1929) fand nach Injektionen von Schwangerenharn eine starke Hypertrophie des männlichen Geschlechtsapparates mit Ausnahme der Hoden. Gelegentlich sah er eine Schädigung des Keimepithels.

Steinach und Kun (1928) stellten durch H.V.H.-extraktinjektionen sowohl bei jugendlichen wie auch ausgewachsenen, eunuchoiden und senilen Ratten stets einen aktivierenden Einfluß auf den gesamten Genitaltraktus fest.

Brouha et Simonnet (1930) differenzierten das H.V. H. in drei Wirkstoffe:

1. gonadotropes Hormon mit aktivierender Wirkung auf Ovarien, Uterus, Follikelreife und Mammasekretion sowie beim Männchen Hodenreifung.
2. somatotropes Hormon. Es entspricht dem Luteinisierungshormon.

3. follikulinoides Hormon, das fördernd auf die weibliche Genitalfunktion und hemmend auf die männliche Gonade wirkt.

Nach Kastration sahen sie im Vorderlappen Kastrationszellen auftreten.

H. O. Neumann (1930) fand an Mäusen bei Gaben von mindestens 30 R.E. H.V.H. stets eine Hypertrophie der Samenblasen bei allen Tieren. Geringere Gaben brachten keine oder zumindest keine einheitlichen Resultate. Mehrtägige Prolanbehandlung mit Dosen von 150 R.E. bei Tieren mit einem Anfangsgewicht von 6—8 g ergab Zeichen beginnender Reife, bei Tieren von einem Anfangsgewicht von 7—9 g wurden vollkommene Reifezeichen festgestellt. Neumann hielt diese Befunde ursprünglich für einen beschleunigten Reifungsprozeß bei jugendlichen Tieren.

Bourg, R. nahm als Versuchstiere zur biologischen Schwangerschaftsdiagnose neben juvenilen weiblichen auch juvenile männliche Ratten, da das weibliche Tier bei nichtbestehender Gravidität gelegentlich auf das bei Carcinom oder in der Klimax vorkommende H.V.H. eine Schwangerschaft vortäuschen kann, was beim Männchen niemals der Fall ist. Aus technischen Gründen hält er männliche Ratten für geeigneter als Testobjekt als männliche Mäuse, bei denen Brouha und Simonnet entsprechende Versuche angestellt haben. Vgl. Neumann und Bock.

Kraus (1930) erreichte durch Prolan eine wesentliche Vergrößerung der Nebenorgane. Eine fördernde Wirkung oder Steigerung der Libido konnte er weder bei jugendlichen noch erwachsenen Tieren feststellen, ebenso lehnte er eine Beeinträchtigung der Zeugungs- und Fortpflanzungsfähigkeit ab! Auch er sah eine Vermehrung des Zwischengewebes.

Boeters (1930) fand wie H. O. Neumann, daß der Hoden merklich resistenter gegen Prolan ist als das Ovar. Da das verwendete Prolan aus Schwangerenurin hergestellt war, dachte Boeters an eine Geschlechtsspezifität des H.V.H., die „etwa in einer leisen Nuancierung der chemischen Konstitution" besteht, „während die Hauptwirkungsrichtung die gleiche ist". Er fand einen Entwicklungsimpuls besonders der Nebenorgane, aber keine reifen Spermien! Bei größeren Mengen kam es bis zu einer Ueberstürzung dieser Vorgänge, aus denen Schädigungsbilder resultierten.

Da bei gleichem Gewicht der männlichen Mäuse häufig verschiedene Stadien in der Spermatogenese vorgefunden wur-

den, stellten Borst und Gostimirovic fest, daß nicht das Gewicht, wohl aber das Alter maßgebend für den Reifezustand der Tiere ist. Sie teilten deshalb in Altersgruppen ein:

1. Altersgruppe, Tiere bis zum 26. Lebenstag, ungereifte Keimdrüsen.
2. Altersgruppe, Tiere vom 26.—40. Lebenstag, reifende Keimdrüsen.
3. Altersgruppe, vom 40. Lebenstag an geschlechtsreife Tiere mit vollgereifter Keimdrüse.

Saller teilt die Hodenreifung in 3 Cyclen ein:

1. 1.—15. Lebenstag, unreife Hoden.
2. 16. Tag bis 6. Lebenswoche, reifende Hoden.
3. von der 6. Lebenswoche ab, reife Hoden.

Borst (1930) erreichte bei Altersgruppe 1 (entsprechend obiger Einteilung) hauptsächlich eine starke Vergrößerung der Samenblase und Prostata; bei Altersgruppe 2 wie auch bei 1 Vermehrung des Zwischengewebes im Hoden und noch stärkere Vergrößerung von Samenblase und Prostata; bei Altersgruppe 3 Vermehrung des Zwischengewebes und bei höheren Dosen Degenerationserscheinungen. Die Reizempfindlichkeit der Hoden nimmt nach seiner Ansicht mit dem Alter ab. Eine Bestätigung brachten Borst, Döderlein und Gostimirovic (1931).

Moore (1930—31) nahm an, daß die Keimdrüsen nur funktionieren, wenn sie in deutlicher Weise stimuliert werden durch gewisse Hypophysensekrete. Andererseits wird bis zu einem bestimmten Grade die Hypophyse durch die Sekretion der Keimdrüsen kontrolliert, sodaß bei genügender Keimdrüsenhormonmenge die Hypophysentätigkeit herabgesetzt wird. Einen Antagonismus der Geschlechtshormone (Steinach) lehnte er ab. Eine Schädigung der Keimdrüsen erfolgte auf die Zufuhr von männlichem und weiblichem Geschlechtshormon. Die Ursache suchte er in einer Involution der Hypophyse z. B. Ernährungsstörung.

Dee Jongh (1930) erreichte durch Prolan eine Vergrößerung sämtlicher männlicher Geschlechtsorgane mit Ausnahme der Hoden. Er fand eine Vermehrung der Leydig'schen Zellen, die aber mit der Testikelfunktion nichts zu tun haben sollen.

Colombi (1931) bestätigte diese Befunde, außerdem beobachteten beide gelegentlich eine starke Atrophie der Hoden.

Czyzak, J. und M. Prochorow (1931) versuchten die Aschheim-Zondek'sche Schwangerschaftsreaktion auch an jugendlichen männlichen Mäusen auszuführen. Sie erhielten dieselben Resultate, die Bock unter H. O. Neumanns Leitung 1928 begann und zu gleicher Zeit veröffentlichte. Letztere fanden nach 100—200 Stunden meist eine Vergrößerung der sekundären Geschlechtsorgane. Männliche Tiere wurden zur biologischen Frühschwangerschaftsdiagnose abgelehnt, da die Resultate zu unsicher sind und eine einwandfreie Diagnose erst nach 12—15 Tagen gestellt werden kann. Diese Verzögerung der Reaktion wird von ihnen auf das im Schwangerenharn vorhandene Ovarialhormon zurückgeführt.

Stricker (1931) hielt die juvenile männliche Maus geeignet als Testobjekt zur Schwangerschaftsdiagnose. In einigen Fällen hatte er sogar eine Vergrößerung der Samenblasen festgestellt, bei denen juvenile weibliche Mäuse eine zweifelhafte oder negative Reaktion zeigten!

Wallen-Lawrence, Z. and H. B. van Dyke (1931) versuchten eine Trennung in geschlechts-spezifische Hormonanteile, da sie einen Unterschied der Dosen des sexualfördernden Hormons aus Schwangerenharn einerseits und Hypophysensubstanz andrerseits sahen. Eine Trennung konnte nicht herbeigeführt werden. Verff. glaubten daher, daß das die Sexualentwicklung fördernde Hormon der Hypophyse von dem aus Schwangerenharn hergestellten verschieden ist.

Geréb (1931) erzielte durch H.V.H. (teils Schwangerenurin, teils aus Schwangerenurin hergestelltes H.V.H.) eine vorzeitige Geschlechtsreifung bei jugendlichen männlichen Mäusen. Er stellte folgende Sätze auf:

1. Vorzeitige Spermatogenesis wird nicht nur hervorgerufen durch H.V.H., sondern auch durch weibliches Geschlechtshormon.
2. Die Wirkung des weiblichen Geschlechtshormons ist stets und deutlich kleiner als die des H.V.H.
3. Das weibliche Geschlechtshormon übt anfangs (innerhalb von 100 Stunden) einen Reiz aus auf die Keimdrüsen von männlichen juvenilen Mäusen, bei weiterer Zufuhr (binnen 6—8 Wochen) ergibt sich eine Hemmung auf dieselben.

Schockaert (1931) sah bei immaturen (50 Tage alten) männlichen Enten durch Injektion von frischer H.V.H.-Suspension eine volle Spermatogenese mit lebenden Spermatozoen.

Aufhören der Injektionen ließ die Hoden, die gelegentlich das 40fache der Kontrolltierhoden wogen, wieder an Gewicht abnehmen. In einigen Fällen wurden verschiedene destruktive Veränderungen in den in lebhafter Teilung begriffenen germinativen Epithel gefunden, doch sollen diese keine spezifische Wirkung des H.V.H. sein. Die Zwischenzellen zeigten keine Besonderheiten. Während die akzessorischen Geschlechtsorgane eine Reifung erkennen ließen, blieb der Penis juvenil.

Domm, L. V. (1931) beobachtete bei jungen Hähnen die gleiche Tatsache. Durch tägliche Hypophysenimplantationen konnte er eine Vergrößerung der Hoden hervorrufen, es kam zur Spermatogenese. Das interstitielle Gewebe wurde nicht beeinflußt! Dagegen trat eine stärkere Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale auf sowie eine Zunahme des Gewichts der Tiere.

Moore and Price (1931) erzielten bei unreifen männlichen Ratten sowohl durch Hypophysenimplantation als auch durch Schwangerenharnextrakt (Hebin) geringe Vergrößerung der Hoden, Vermehrung des interstitiellen Gewebes und Vergrößerung von Prostata und Samenblasen. Die Spermatogenese wurde kaum beeinflußt. Bei ausgereiften Tieren gab Hebin eine Vergrößerung von Prostata und Samenblasen, aber kaum eine Zunahme des interstitiellen Gewebes. Bei kastrierten Tieren war Hebin unwirksam.

Kraus (1931) fand bei infantilen Mäusen neben einer Vergrößerung der Samenblasen und Prostata auch eine Hypertrophie der Glandulae ampullares, bulbourethrales und praeputiales, sowie Wucherung der Leydig'schen Zellen, die auf spezifischer Wirkung des Prolans beruhen. Aus Schwangerenharn hergestelltes Prolan vermochte aber weder bei der Maus noch bei der Ratte eine vorzeitige Reifung hervorzurufen. Weiterhin wurde die Frage erörtert, ob Prolan wirklich aus den Komponenten A und B zusammengesetzt sei. Eine Lösung dieses Problems wurde jedoch nicht gefunden.

Boeters (1931) sah bei jugendlichen männlichen Ratten durch Prolan (100 R.E.) eine Entwicklungserregung am Keimgewebe aber keine vorzeitige Geschlechtsreife, bei hohen Dosen Schädigung des germinativen Gewebes. Ferner konnte er eine Vermehrung des Zwischengewebes und Vergrößerung der Nebenorgane feststellen. Erwachsene und kastrierte Tiere wurden nicht beeinflußt.

Reiss, Selye und Balint (1931) extrahierten den luteinisierenden Wirkstoff des Hypophysenvorderlappens durch verdünnte alkalische Lösungen und beobachtete bei juvenilen männlichen Ratten eine ziemlich starke Lipoideinlagerung im Bereich der Leydig'schen Zwischenzellen, weniger stark auch im samenbildenden Epithel. Die Samenblasen blieben normal. Bei Verwendung von Reifungshormon trat starke Hypertrophie der Samenblasen und Vergrößerung der Epithelzellen auf. Eine Kombination beider Wirkstoffe hemmte die starke Hypertrophie der Samenblasen.

De Jongh (1931) behandelte junge männliche Mäuse und Ratten mit menhormonfreiem Harn Frühschwangerer. Dabei stellte er fest: der Testikel wurde nicht oder nur kaum größer und schied vorzeitig und in erhöhtem Maße männliches Hormon ab (einseitig kastrierte Tiere). Dadurch wurden die Samenblasen sehr vergrößert. In der Spermatogenese trat jedoch kaum eine Veränderung ein. Die Leydig'schen Zwischenzellen nahmen an Zahl und Größe zu, sodaß die Steinach'sche Auffassung von deren Bedeutung für die männliche Hormonproduktion gestützt wird. Die Wirkungen beruhen möglicherweise auf dem B (-Luteinisierungs)-Faktor des H.V.H. Der Satz Aschheim und Zondeks: Die Hypophyse ist der Motor für die Keimdrüse ist nach seiner Ansicht nicht anwendbar für die männliche Gonade.

H.O. Neumann und Péter (1931/32) erreichten durch protahierte Prolaninjektionen bei jugendlichen und erwachsenen männlichen Mäusen eine anatomische und funktionelle Hemmung der Gonade. Bei kräftigen Zuchttieren wurde gelegentlich sogar eine Sterilität erzeugt. Bei dem funktionellen (biologischen) Nachweis wurden den Böcken nur Weibchen zugesetzt, die schon einmal geworfen hatten. Ausgewachsene Böcke wurden zu den Versuchen nur verwandt, wenn sie einmal mit Erfolg gedeckt hatten.

Borst und Gostimirovic (1932) erzeugten durch H.V.H. A keine vorzeitige Reifung der männlichen Keimdrüsen. Sie nahmen an, daß alle Hyperplasien der Nebenorgane und die Vermehrung der Zwischenzellen, die durch ungespaltenes Prolan hervorgerufen werden, keine Prolan A Wirkung sind, Prolan A erzeuge eher eine umgekehrte Wirkung.

Fukushima (1933) benutzte als Versuchstiere männliche Meerschweinchen, denen zwecks genauer Kontrolle einer Gewichts- und Größenänderung der Hoden, ein Hoden mit Nebenorganen vor dem Versuchsbeginn entfernt und aufbe-

wahrt wurde. Bei seinen Versuchen mit Schwangerenharn sah er eine bedeutend geringere Wirkung an den Hoden als nach H.V.H., das aus Schwangerenharn hergestellt war. Im letzteren Falle trat eine frühzeitige Reifung bis zur Spermienbildung auf. Die geringere Wirkung des Schwangerenharns schrieb er dem darin vorhandenen Ovarialhormon zu. Vgl. H. O. Neumann, Boeters, Bock u. a. (1931).

Joel und Constantin (1933) sahen im Gegensatz zu Fukushima bei den gleichen Versuchen eine 6—8fache Volumzunahme der Hoden auftreten.

Rabinowicz, S. (1933) hält Prolan A und Prolan B nicht spezifisch für ein Geschlecht, sie spielen eine überwiegende Rolle in der Beziehung zum Sexualhormon. Nach Prolangaben sah er bei sexuell unreifen männlichen Tieren übermäßigen Wuchs des interstitiellen Gewebes, vermehrte Teilung der Samenzellen bei unvollständiger Ausbildung der Samenfäden. Makroskopisch war eine Vergrößerung der Samenblasen, Prostata, Penis! und Ductus deferens zu bemerken. Diese Befunde könnten mit 90% Sicherheit zur Frühschwangerschaftsdiagnose ausgenutzt werden.

Riddle, R. W., Bates and Dykshorn (1932) differenzierten neben dem gonadotropen Hormon und dem Wachstumshormon ein drittes Hormon Prolaktin, nach dessen täglichen subcutanen Injektionen sowohl Männchen wie Weibchen mit Milchsekretion reagierten.

Freud und Oestreicher (1933) erreichten sowohl durch H.V.H.-Extrakt als auch durch eine Kombination mit Nebennierenrindenhormon (Cortin) eine mäßige Vergrößerung der Hoden. Ebenso konnten sie eine Vergrößerung der Praeputialdrüsen feststellen. Letztere war am ausgeprägtesten bei der Kombination beider Hormone.

Leonard, S. L. zeigte den Unterschied zwischen den Extrakten aus Schwangerenharn (Prolan) und den Extrakten aus menschlichem Hypophysenmaterial an infantilen Leghornhähnchen. Während Prolan vollkommen wirkungslos war, zeigte der Extrakt des menschlichen Hypophysenvorderlappens eine deutliche Stimulierung der Hodenentwicklung.

Evans (1933) unterschied 5 bezw. 6 Hypophysenvorderlappenhormone: das Wachstums-, gonadotrope, thyreotrope, lactogene und diabetogene Hormon, evtl. noch ein adrenalotropes, das fördernd auf die Nebennierenrinde wirke.

Geiger, H. (1934) stellte in seiner Arbeit fest, daß die bisherigen Untersuchungsergebnisse einschließlich der biologisch-funktionellen nicht den Beweis der Geschlechtsunspezifität der H.V.H.e ergeben haben, das zumindest das H.V.H. im Sinne eines Reifungshormons der männlichen Gonade stark bezweifelt werden muß.

Martins, Thales and Rocha (1931) stellten Parabioseversuche an Ratten an und kamen zu dem Schluß, daß ein Hodenhormon existieren muß, das den Hypophysenvorderlappen beeinflußt. Fehlt dieses Hormon, so kommt es zur Hyperfunktion des Hypophysenvorderlappens. Ferner ist die Hypophyse des männlichen Tieres dem Testikelhormon gegenüber empfindlicher, als die Hypophyse des weiblichen Tieres.

Perelmann (1932) dachte bei seinen Parabioseversuchen an die Möglichkeit eines einzigen H.V.H.s, dessen verschiedene Reaktionsweisen durch die Hormonmenge einerseits und den Zustand des Erfolgsorgans andrerseits bedingt wird. Da die vermehrte Prolanproduktion bei den männlichen Parabionten erst nach der Degeneration des männlichen Keimepithels einsetzte, nahm er an, daß von hier aus und nicht vom Zwischengewebe die Prolanproduktion beim normalen Tier reguliert wird.

Evans, Meyer and Simpson (1932) verwandten für ihre Versuche hypophysektomierte Tiere. Diese wurden durch H.V.H. aber nicht durch Prolan beeinflußt. Kombinierte Zufuhr von H.V.H. und Prolan ergab maximale Keimdrüsenveränderungen, obwohl die Menge der Einzelkomponenten nicht ausreichte, überhaupt eine Wirkung zu erzielen.

Reichert, Pencharz, Simpson, Meyer and Evans (1932) gaben ähnliches an. Sie konnten selbst nach langdauernder Zufuhr großer Prolanmengen keine Veränderung der Keimdrüsen an hypophysektomierten Tieren feststellen.

Aus den Versuchen Freud's geht hervor, daß die Schwangerenharnextrakte u. a. auch an hypophysektomierten männlichen Ratten dieselben Erscheinungen hervorrufen, wie sie an normalen Tieren typisch sind. Weiterhin hat

Freud (1932) Rattenböcke und -weibchen hypophysektomiert, dann kastriert und anschließend mit männlichem Sexualhormon behandelt. Da die Samenblasen sich voll entwickelten, schließt F., daß die Hypophyse für das Zustande-

kommen einer Wirkung auf die sekundären Geschlechtsorgane nicht erforderlich ist.

Smith and Leonard (1933) behandelten erwachsene männliche Ratten, die nach Hypophysenexstirpation jegliche Libido verloren hatten, mit Schwangerenharnextrakt. Die Tiere versuchten daraufhin wieder zu decken. Nach 18—47 Tagen hat ein großer Teil dieser Begattungen zur Schwangerschaft mit normalen Jungen geführt. Verff. nahmen an, daß zur vollkommeneren und rascheren Regeneration doch ein Hypophysenfaktor notwendig ist, da die Regeneration durch Schwangerenharnextrakte nicht so vollständig war wie nach Implantation von Hypophysen. In einer weiteren Arbeit desselben Jahres haben die Autoren hypophysektomierten männlichen Ratten vor Beginn der Schwangerenharnextraktinjektionen einen Hoden zur Kontrolle entfernt. Nach der Behandlung waren Hoden und akzessorische Drüsen vergrößert. Mikroskopisch war das interstitielle Gewebe vermehrt, jedoch nicht in dem Maße, wie bei nichthypophysektomierten Tieren. Es war eine ausgesprochene Stimulierung des samenbildenden Epithels bis zur Bildung reifer Spermien vorhanden, die in den Kontrollhoden fehlten.

Moller-Christensen erzeugten an ausgewachsenen Ratten durch Hypophysektomie Gewichtsabnahme, Atrophie der Nebennierenrinde, des Thymus, der Schilddrüse, der Geschlechtsdrüsen und der akzessorischen Geschlechtsorgane. Bei männlichen Tieren speziell entwickelte sich eine Atrophie der Hoden, Samenblasen und Prostata mit Aufhören der Spermiogenese.

Freud (1933) fand, daß bei hypophysektomierten, infantilen männlichen Tieren die gonadotropen Schwangerenharnextrakte unwirksam sind im Gegensatz zu den gonadotropen Hypophysenvorderlappenextrakten. F. nahm deshalb an, daß die Hypophyse formativ wirkende Hormone in den Erfolgsorganen fördert, sowohl in ihrer Entstehung als auch in ihrer Wirkung, bezw. die Organe selbst zu einem Entwicklungsgrad anregt, daß von ihnen aus diese Hormone produziert werden können. Es wurden deshalb Hypophysenvorderlappenextrakte mit Geschlechtshormonen kombiniert, Kastraten injiziert. Die hierdurch erzielte fördernde Wirkung auf Samenblasen und Praeputialdrüsen konnte durch Schwangerenharnextrakte nie erreicht werden.

Lucarelli, G. (1932) fand nach H.V.H.-Gaben ausgesprochene Veränderungen im germinativen Gewebe: Prolifera-

tion der Spermatogonien und Spermatozyten, ohne daß die Reifung bis zu Spermatozoen durchgeführt wurde. Im interstitiellen Gewebe war nur eine Vermehrung des Lipoidgehaltes festzustellen. Versuche an normalen und kastrierten Tieren zeigten hinsichtlich der Veränderungen an der Hypophyse (Schwangerschaftszellen) beide keinen Unterschied.

Lucarelli (1933) gab männlichen Meerschweinchen, denen er vor einem Monat die Samenleiter unterbunden hatte, 10 Tage lang je 20 Einheiten Prolan. Es kam zu üppiger Wucherung des Keimepithels mit einer Menge fertiger Spermatozoen, die bei den Kontrolltieren nicht festzustellen waren. Das interstitielle Gewebe war stark vermehrt und zeigte Lipoideinlagerungen. Er schloß daraus, daß Prolan also sowohl ein stimulierendes Hormon auf die Keimepithelien ist, wie auch ein Hormon, das die Reifungsprozesse anregt. Bei Ueberschreitung der maximalen Reizung kam es zu Degenerations- und Zerstörungsvorgängen.

Aschheim und Gesenius (1933) konnten besonders bei infantilen männlichen Mäusen durch Injektion von männlichem Harn eine Erhöhung des Atmungsquotienten der infantilen Samenblase feststellen. Diese Atmungssteigerung setzte schon 10 Minuten nach der Injektion ein, konnte aber durch Prolan z. B. nicht erreicht werden!

Hertwig (1933) veröffentlichte eine 3. Reifungsteilung bei der Spermiogenese des Menschen und der Katze, die er durch Messungen an Hodenzellen feststellte. Während normalerweise diese 3. Reifungsteilung bei Ratten nicht stattfindet, konnte er sie durch Prolanbehandlung erreichen. Dadurch entstanden äußerst kleine Spermiden, die sich zu reifen Samenfäden nicht entwickeln konnten.

Unter der Leitung von H. O. Neumann hat Pesenecker in einer Dissertation 1933 die bisherigen Ergebnisse der H.V.H.-Wirkung auf den männlichen Geschlechtsapparat zusammengestellt:

1. Wirkung an infantilen Tieren.
   a) eine erhebliche Vergrößerung der akzidentellen Geschlechtsmerkmale: Samenblase, Prostata, Glandulae ampullares, Cowper'sche Drüsen, Vorhautdrüsen und Zwischenzellen des Hodens, sowie im allgemeinen ein niedrigeres Hodendurchschnittsgewicht.
   b) bei den Altersklassen 1 und 2 (Einteilung nach Borst und Gostimirovic) am Hodengewebe selbst vermehrte, mitotische Teilung der Spermatogonien und

Spermatozyten, vergrößerte Lumina im Sinne einer vorzeitigen Reifung, dann weiter Ablösen der Samenzellen mit Symplasmenbildung im Sinne einer Schädigung des generativen Epithels.

2. Wirkung an ausgewachsenen Tieren.
   a) die Wirkung auf die akzidentellen Geschlechtsorgane war nicht immer eindeutig vorhanden, bei Prolantieren fand man meistens ein niedrigeres Durchschnittsgewicht.
   b) in allen Hoden fand man Samenkanälchen, die schwerste Degenerationserscheinungen aufwiesen: Loslösung des Epithels mit Symplasmenbildung, daneben intakte Kanälchen.

Wie schon früher H. O. Neumann, später Kraus, Boeters und Geiger beschränkten sich Pesenecker nicht darauf, die Wirkung der H.V.H.e auf den Hoden histologisch nachzuweisen, sondern stellte außerdem biologisch-funktionelle Versuche an. Vergl. Neumann und Péter.

H. O. Neumann (1934) berichtet in einer neueren Arbeit über die Wirkung von H.V.H. B. Im Gegensatz zu anderen Autoren stellte er bei juvenilen männlichen Mäusen sehr eindrucksvoll ein Zurückbleiben im Wachstum fest. Dagegen fand er bei den Versuchstieren im Vergleich zur Körpergröße geradezu grotesk vergrößerte Samenblasen. Das Hodengewicht war sehr stark zurückgeblieben. Vereinzelte reife Spermien wiesen sowohl Versuchs- wie Kontrolltiere auf. (Altersgruppe 1 nach Saller). Neumann nimmt deshalb an, daß die aus Schwangerenharn gewonnenen H.V.H.-Präparate nicht als Reifungshormone der männlichen Gonade aufzufassen sind. In der weiteren Hormonforschung fordert er einen ganz neuen Weg: „man müsse sich freimachen von der durch nichts bewiesenen Behauptung der geschlechtlichen Unspezifität der Hypophysenvorderlappenhormone".

C) Eigene Versuche.

1. Die Wirkung von Hypophysenvorderlappenhormon in hohen Dosen auf ausgewachsene Kaninchenböcke.

Nachdem Pesenecker an 30 ausgewachsenen männlichen Mäusen eine Sterilität bei 25 Tieren erreicht hatte, die durchschnittlich 7 Wochen anhielt, lag es nahe, auch an anderen Tieren eine Sterilisierung durch H.V.H. zu versuchen und dadurch nachzuweisen, daß H.V.H. zur Sterilisierung verwendbar ist.

I. Versuchsserie.

In der 1. Versuchsserie erhielten 4 ausgewachsene Kaninchenböcke in Aq. dest. gelöstes Prolan (I. G. Farben) in einer Gesamtdosis von je 10,250 R.E. unter die Rückenhaut gespritzt. Die Tiere bekamen im Laufe eines Monats bei den ersten 5 Injektionen je 250 R.E. pro Injektion und weiterhin je 500 R.E. Im ganzen erhielt jeder Bock 23 Injektionen. Die Prolanlösung war so hergestellt, daß 100 R.E. in 1 ccm enthalten waren.

2 Tage nach der letzten Injektion wurden Weibchen zugesetzt, die von 2 Versuchstieren sofort, und von einem Bock am folgenden Tage mit Erfolg gedeckt wurden. Ein Bock deckte erst nach 4 Wochen, nachdem ihm innerhalb 2 Wochen ein weibliches Tier 6 mal und in weiteren 2 Wochen ein neues weibliches Tier 4 mal zugesetzt wurde. (Siehe Tabelle 1).

Die von diesen Böcken gezeugten Jungen wiesen keinerlei Besonderheiten auf.

Von einer temporären Sterilisation kann demnach in dieser Versuchsserie nicht die Rede sein.

Tabelle 1.

	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Tier 4
12. 5.	250 RE	=	=	=
13. 5.	250 „	=	=	=
15. 5.	250 „	=	=	=
16. 5.	250 „	=	=	=
17. 5.	250 „	=	=	=
18. 5.	500 „	=	=	=
19. 5.	500 „	=	=	=
20. 5.	500 „	=	=	=
22. 5.	500 „	=	=	=
23. 5.	500 „	=	=	=
24. 5.	500 „	=	=	=
26. 5.	500 „	=	=	=
27. 5.	500 „	=	=	=
29. 5.	500 „	=	=	=
30. 5.	500 „	=	=	=
31. 5.	500 „	=	=	=
1. 6.	500 „	=	=	=
2. 6.	500 „	=	=	=
6. 6.	500 „	=	=	=
7. 6.	500 „	=	=	
8. 6.	500 „	=	=	-
9. 6.	500 „	=		
10. 6.	500 „	=		
Sa.:	10 250 RE	=	=	=

Jedem Bock wird ein Weibchen zugesetzt.

	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Tier 4
12. 6.	+	—	—	+
13. 6.		—	+	
14. 6.		—		
16. 6.		—		
19. 6.		—		
26. 6.		—		
	Neue Weibchen für jeden Bock.			
29. 6.	+	—	+	+
3. 7.		—		
4. 7.		—		
11. 7.		Deckversuch		
13. 7.		+		

+ bedeutet: zugesetzt und mit Erfolg gedeckt
— bedeutet: zugesetzt und nicht gedeckt

II. Versuchsserie

In der II. Versuchsserie habe ich aus Schwangerenurin selbst hergestelltes H.V.H. verwandt, das nach der von Aschheim und Zondek angegebenen Methode gewonnen wurde. Das Verfahren sei hier kurz angegeben:

1 Liter Schwangerenharn wird mit Essigsäure schwach angesäuert und filtriert. Dem Filtrat wird die 5 fache Menge 95%igen Alkohols zugesetzt. Ein feinflockiger Niederschlag, der das H.V.H. enthält, fällt aus. Die Flüssigkeit wird abgegossen, die Fällung mit Aether geschüttelt. Der Aether wird abzentrifugiert und der Rückstand in Wasser wiederum aufgenommen. Dasselbe Verfahren wird zur besseren Reinigung nochmals wiederholt. Das jetzt in Wasser wieder aufgenommene H.V.H. wird an jugendlichen weiblichen Mäusen der Aschheim-Zondek'schen Schwangerschaftsreaktion entsprechend austariert. Dieses selbsthergestellte H.V.H. enthielt 100 M. E. pro 1 ccm.

Es erhielten in diesen Serien 4 ausgewachsene Kaninchenböcke in 18 Injektionen je 7800 M.E. H.V.H. = 78 ccm im Laufe von 24 Tagen unter die Rückenhaut gespritzt. Da dieses H.V.H. nach M.E. ausgewertet war, und eine M.E. etwa 5 R.E. entspricht, wurden allen Böcken Weibchen zugesetzt, als sie je 2400 M.E. (etwa 12000 R.E.) erhalten hatten. Vgl. I. Versuchsserie.

Alle Weibchen wurden sofort gedeckt, sie warfen zur richtigen Zeit. Die Jungen wiesen im Vergleich zu normalen Tieren keine Besonderheiten auf.

Tabelle 2.

	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Tier 4
26. 9.	200 ME	200 ME	200 ME	200 ME
27. 9.	300 „	300 „	300 „	300 „
28. 9.	400 „	400 „	400 „	400 „
29. 9.	500 „	500 „	500 „	500 „
30. 9.	500 „	500 „	500 „	500 „
1. 10.	500 „	500 „	500 „	500 „
Sa.:	2400 ME	2400 ME	2400 ME	2400 ME

2. 10. Jedem Bock ein Weibchen zugesetzt.

Da auch in dieser Serie keine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit eintrat, wurden die Dosen erhöht.

III. Versuchsserie

In dieser Serie wurden die Böcke der vorigen (II.) Serie weiter benutzt. Es erhielt jeder Bock 2500 M.E., sodaß jedes Tier insgesamt 4900 M.E. bekommen hatte. Allen Böcken wurden jetzt wiederum Weibchen zugegeben.

Tabelle 3.

	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Tier 4
3. 10.	300 ME	300 ME	300 ME	300 ME
4. 10.	300 „	300 „	300 „	300 „
5. 10.	400 „	400 „	400 „	400 „
6. 10.	500 „	500 „	500 „	500 „
7. 10.	500 „	500 „	500 „	500 „
8. 10.	500 „	500 „	500 „	500 „
Sa.:	2500 ME	2500 ME	2500 ME	2500 ME
Insgesamt hatte daher jedes Tier erhalten (+ Tab. 2)	4900 ME	4900 ME	4900 ME	4900 ME

9. 10. Jedem Bock ein neues Weibchen zugesetzt.

Alle Böcke deckten sofort und zeugten wie in der vorigen Serie vollkommen normale Junge. (Tabelle 3).

Da auch bei einer Dosis von 4900 M.E. noch keine Sterilität erzeugt worden war, wurde in der nächsten Serie dieser Versuch weitergeführt und die Dosen nochmal erhöht.

IV. Versuchsserie

Es wurde den Böcken der vorigen Serie weitere 2900 M.E. H.V.H. injiziert. Jedes Tier hatte also insgesamt 7800 M.E. bekommen. Zugesetzte Weibchen wurden jetzt von keinem Bock mehr belegt. Täglich wurden die Weibchen wieder zugesetzt. Nachdem alle Böcke eine Woche nach der letzten Injektion keinerlei Neigung zu decken gezeigt hatten, wurden 2 Tiere getötet, die Hoden eingebettet und mikroskopisch untersucht. Ein Tier war erst nach 3 Monaten wieder zeugungsfähig. Die

von diesem gezeugten Jungen wiesen gegenüber normalen Tieren keine Besonderheiten auf. Das 4. Tier wurde nach 3 Monaten getötet, da es bisher immer noch nicht zugesetzte Weibchen mit Erfolg gedeckt hatte. Auch diese Hoden wurden eingebettet. Die mikroskopischen Untersuchungen der Hoden zeigten im Vergleich zu den Hoden eines nicht behandelten Tieres eigenartigerweise keine erkennbaren Veränderungen. (Tabelle 4).

Tabelle 4.

	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Tier 3
10. 10.	400 ME	400 ME	400 ME	400 ME
11. 10.	500 „	500 „	500 „	500 „
13. 10.	500 „	500 „	500 „	500 „
17. 10.	500 „	500 „	500 „	500 „
18. 10.	500 „	500 „	500 „	500 „
19. 10.	500 „	500 „	500 „	500 „
Sa.	2900 ME	2900 ME	2900 ME	2900 ME

Nunmehr hatte jedes Tier im ganzen erhalten (+ Tabelle 2 und 3):
7800 ME 7800 ME 7800 ME 7800 ME

Am 20. 10. wurde jedem Bock ein neues Weibchen zugesetzt.

In Tabelle 5 sind zur besseren Uebersicht die Tabellen 2—4 noch einmal zusammengefaßt.

Tier 1 wurde am 1. 11. getötet, nachdem es täglich zugesetzte Weibchen nie gedeckt hatte.

Tier 2 wurde aus dem gleichen Grunde am 1. 11. getötet.

Tier 3 hat ein täglich zugesetztes Weibchen am 20. 1. zum ersten Male mit Erfolg gedeckt. Am 24. 1. wurde es getötet.

Tier 4 hat nie mehr gedeckt und wurde am 26. 1. getötet.

Nachdem es so gelungen war, durch H.V.H. eine temporäre Sterilisation zu erzeugen, wurden weitere Sterilisationsversuche nicht angestellt. Eigentümlich ist nur, daß es mit Prolan von I. G. Farben gelang, eine 4 wöchentliche Sterilität zu erreichen, während von selbsthergestelltem H.V.H. die dreifache Menge dazu benötigt wurde. Um bindende Schlüsse daraus ziehen zu können, müßten allerdings mehrere solcher Resultate vorliegen. Immerhin ist es erstaunlich, daß derartig hohe Dosen notwendig waren.

Da diese H.V.H.e aus weiblichem (Schwangeren-)Urin hergestellt waren, wurde hierdurch die Frage aufgeworfen, ob der aus dem Harn schwangerer Frauen gewonnene Wirkstoff mit dem des Hypophysenvorderlappens identisch ist und ob das H.V.H. geschlechtsunspezifisch ist. Es wurde daher meine Arbeit insofern erweitert, als ich diese Fragen bearbeiten und

gleichzeitig die Wirkung des H.V.H. auf die männliche Keimdrüse überhaupt experimentell nachkontrollieren sollte.

Tabelle 5.

	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Tier 4
26. 9.	200 ME	=	=	=
27. 9.	300 „	=	=	=
28. 9.	400 „	=	=	=
29. 9.	500 „	=	=	=
30 9.	500 „	=	=	=
1. 10.	300 „	=	=	=
Sa.	2400 ME	=	=	=

2. 10. zugesetzte Weibchen wurden mit Erfolg gedeckt.

3. 10.	300 ME	=	=	=
4. 10.	300 „	=	=	=
5. 10.	400 „	=	=	=
6. 10.	500 „	=	=	=
7. 10.	500 „	=	=	=
8. 10.	500 „	=	=	=
Sa. 9. 10.	4900 ME	=	=	=

zugesetzte Weibchen wurden ebenfalls von allen Böcken mit Erfolg gedeckt.

10. 10.	400 ME	=	=	=
11. 10.	500 „	=	=	=
13. 10.	500 „	=	=	=
17. 10.	500 „	=	=	=
18. 10.	500 „	=	=	=
19. 10.	500 „	=	=	=
Sa.	7800 ME	=	=	=

20. 10. zugesetzte Weibchen wurden von keinem Bock mehr belegt.

2. Die Wirkung von Hypophysenvorderlappenhormon auf jugendliche männliche Mäuse.

a) Implantation von Rohprolan.

Ich habe nun in weiteren Versuchsserien an jugendlichen männlichen Mäusen Implantationen von Rohprolan (F.P. 795 I. G. Farben) und schließlich Implantationen von H.V.H.-Substanz vorgenommen, die eigens zu diesem Zweck in liebenswürdiger Weise von I. G. Farben zur Verfügung gestellt wurde.

Um sich in die Arbeitsmethode einzuüben, wurde zunächst versucht, jungen männlichen Mäusen möglichst viel Rohprolan in Pulverform einzupflanzen.

In leichter Aetherrauschnarkose wurde ein ca. ½ cm langer Rückenhautschnitt gemacht und die Rückenhaut nach beiden Seiten vorsichtig etwa ½ cm stumpf gelöst. In die so entstandenen Hauttaschen wurde das Prolan appliziert und die Wunde durch Naht und Collodium versorgt.

Bei 9—11 g schweren Tieren wurde versucht, bis zu 200 mg Substanz zu implantieren. Jedoch wurde kurze Zeit nach dem Eingriff ein Teil des implantierten Prolans durch die geplatzte Wunde wieder ausgepreßt; außerdem heilten diese Wunden schlecht. Etwas günstiger lagen die Verhältnisse bei Implantationen von nur 100 mg, aber auch hier gab es Versager, abgesehen davon, daß einige Tiere kurz nach dem Eingriff eingingen. Schließlich wurde als günstigste maximale Menge 30—50 mg Substanz festgestellt. Hierbei heilten die Wunden gut. Den Eingriff selbst überstanden die Tiere wesentlich besser. 5 Tage später war die durch das Implantat hervorgerufene Rückenschwellung verschwunden, sodaß mit einer vollkommenen Resorption des implantierten Rohprolans gerechnet werden konnte. Diese Tiere wurden nicht weiter biologisch durchgeprüft. Eine Tabelle erübrigt sich daher.

V. Versuchsserie.

Analog dem Schema von Borst und Gostomirovic nahm ich in der V. Serie männliche Tiere, die der Altersgruppe 1 entsprachen und 5,5—6 g wogen. Sie bekamen je 30 mg Rohprolan in die Rückenhauttasche eingepflanzt. Während der Dauer des Versuchs blieben die Tiere bei den Muttertieren. Am 5. Tage wurden sie getötet, gewogen, mit dem Kontrolltier verglichen, die Hoden eingebettet und mikroskopisch untersucht. Beide Versuchstiere und das Kontrolltier haben in diesen 5 Tagen 0,5 g an Gewicht zugenommen.

Weder Hoden noch Samenblasen der Versuchstiere unterschieden sich von denen des Kontrolltieres. Mikroskopisch wurde sowohl in den Hoden der Versuchstiere wie des Kontrolltieres gleichmäßige lebhafte Teilung der Spermatogonien gefunden ohne irgendwelche Zeichen von Schädigung (Symplasmenbildung, Loslösung des generativen Epithels), wie solche von H. O. Neumann oder Borst und Gostomirović nach Injektionen von H.V.H. extrakten festgestellt wurde. Alle Hoden zeigten den gleichen Reifungszustand. Ebenso war eine Vermehrung der Zwischenzellen in den Hoden der behandelten Tiere im Vergleich zu denen der nichtbehandelten nicht zu erkennen. (Siese Tabelle 6).

Tabelle 6.

	Gewicht bei Versuchsbeginn am 2. 3	Implant Prolanmenge	Gewicht bei Versuchsende am 7. 3.	Makroskop. Befund	Mikroskop. Befund
Maus 1	6 g	30 mg	6,5 g	keine Veränderungen erkennbar	wie bei dem Kontrolltier
Maus 2	5,5 g	30 mg	6 g	"	"
Kontrollmaus	6,5 g	—	6,5 g		

VI. Versuchsserie.

In dieser Serie erhielten 18 Tage alte männliche Mäuse (Altersgruppe 1 nach Borst und Gostomirović) je 30 mg Rohprolan unter die Rückenhaut implantiert. Diese Tiere stammten alle aus dem gleichen Wurf. Um zu sehen, ob nach längerer Versuchsdauer durch Prolan die Spermiogenese so weit angeregt werden kann, daß reife Spermien gebildet werden, wurden diese Tiere erst nach 7 Tagen getötet.

Da brauchbare Tiere nur in beschränktem Maße zur Verfügung standen, außerdem diese den Muttertieren wieder zugesetzt werden mußten und dann häufig gefressen wurden, entstanden einige Schwierigkeiten. Ich beschränke mich deshalb darauf, lediglich die Tiere in den folgenden Tabellen aufzuführen, die einwandfrei zu verwerten waren.

Am Ende des Versuchs war das Gewicht der Versuchstiere nicht wesentlich hinter dem des Kontrolltieres zurückgeblieben. Makroskopisch waren weder Hoden noch Samenblasen gegenüber den Kontrolltierhoden verändert. Bei der mikroskopischen Untersuchung der Hoden fanden sich jedoch einige Symplasmen bei den Versuchstieren, die nach Borst und Gostomirović u. a. als Schädigung aufzufassen sind. Die Zwischenzellen waren nicht vermehrt. Eine vorzeitige oder beschleunigte Reifung war also nicht festzustellen. (Siehe Tabelle 7).

Tabelle 7.

	Gewicht bei Versuchsbeginn am 20. 3	Implant. Prolanmenge	Gewicht bei Versuchsende am 27. 3.	Makroskop. Befund	Mikroskop. Befund
Maus 1	5 g	30 mg	7,5 g	keine Veränderungen	vereinzelt Symplasmen
Maus 2	4,8 g	30 mg	7,5 g	"	"
Maus 3	5 g	—	7,8 g		normal

b) Implantation von H. V. H. substanz.

Bei den Versuchen mit H.V.H.-Substanz (I. G. Farben) wurden wiederum Tiere verwandt, die für jede Serie aus demselben Wurf stammten. Diese Tiere wurden vom Versuchsbeginn an von den Muttertieren getrennt in einem Glashafen gehalten. Da die H.V.H.-Substanz sehr locker war, wurde sie in der einen Serie ein wenig, in der letzten, stärker komprimiert und in dieser Form in eine Rückenhauttasche eingepflanzt.

1 g der H.V.H.-Substanz entsprach 100 M.E.

VII. Versuchsserie.

7 g schweren männlichen Mäusen wurde 10 mg bezw. 30 mg H.V.H.-Substanz in leicht komprimierter Form eingepflanzt. Bei Versuchsbeginn waren die Tiere 22 Tage alt. Sie wurden erst nach 10 Tagen getötet.

Bei Versuchsende unterschieden sich die Versuchstiere in keiner Weise vom Kontrolltier. Hoden und Samenblasen hatten dieselbe Größe wie die des Kontrolltieres. Mikroskopisch wurde sowohl in den Versuchs- wie Kontrolltierhoden lebhafte Reifung gefunden ohne Symplasmen oder einem Zeichen von Schädigung. In diesen 10 Tagen hat das Kontrolltier 3 g, die Versuchstiere je 4 g an Gewicht zugenommen. (Siehe Tabelle 8).

Tabelle 8.

	Gewicht bei Versuchsbeginn am 6. 4.	Implant. H.V.H. Substanz	Gewicht bei Versuchsende am 16. 4.	Makroskop. Befund	Mikroskop. Befund
Maus 1	7 g	30 mg	11 g	keine Veränderungen zu erkennen	wie das Kontrolltier
Maus 2	7 g	10 mg	11 g	"	"
Kontrollmaus	7 g	—	10 g		

VIII. Versuchsserie

In der letzten Serie wurden Tiere von 6 g bis 6,5 g Gewicht verwandt. Da in der vorigen Serie nur 10 mg bezw. 30 mg, das entspricht 1 bezw. 3 M.E., gegeben werden konnte, wurde jetzt die H.V.H.-Substanz stärker komprimiert, sodaß jedem Tier 50 mg = 5 M.E. implantiert werden konnte. Die Mäuse wurden wieder nach 10 Tagen getötet, gewogen, die Hoden eingebettet und mikroskopisch untersucht. Auch diese Tiere wiesen im Vergleich zu den Kontrolltieren keinen besonderen Unterschied auf. Hoden und Samenblasen waren nicht

vergrößert. Im mikroskopischen Bild fand man dagegen in den Hoden der Versuchstiere in wenigen Kanälchen vereinzelte reife Spermatozoen, sowie einige Symplasmen. Bei den Kontrolltieren wurden ebenfalls ganz vereinzelte Spermatozoen gefunden, aber keine Symplasmen! (Siehe Tabelle 9).

Tabelle 9.

	Gewicht bei Versuchsbeginn am 6. 4.	Implant. H.V.H. Substanz	Gewicht bei Versuchsende am 10. 4.	Makroskop. Befund	Mikroskop. Befund
Maus 1	6 g	50 mg	10 g	kaum erkennbarer Unterschied	einige Symplasmen
Maus 2	6,5 g	50 mg	10,5 g	"	"
Kontrollmaus	6 g	—	9,5 g		normal

Da wir über keine weiteren Mengen von H.V.H.-Substanz verfügten, mußten diese Versuche abgebrochen werden, zumal sich arbeitshypothetisch bereits aus diesen wenigen Versuchen neue Fragestellungen ergaben. Es muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, systematisch das ganze Problem H.V.H. und männliche Keimdrüse aufzurollen. Im Laboratorium der Universitäts-Frauenklinik sind auf Grund dieser wenig eindeutigen Versuchsserien neue experimentelle Untersuchungen in Angriff genommen worden.

Um die Schwierigkeiten hervorzuheben, sei kurz bemerkt, daß die zahlenmäßig kleinen Versuche in Wirklichkeit ein viel größeres Tiermaterial umfassen. Um geeignete Versuchstiere zu haben, mußte ich schwangere Mäuse in Einzelkäfige setzen, um den Geburtstermin feststellen und danach das Alter bestimmen zu können. Da man nur Tiere vom gleichen Wurf nehmen kann, fielen eine große Anzahl von Würfen aus, da nur 1 oder 2 männliche Jungtiere vorhanden waren, und man zumindest aus demselben Wurf 2 Versuchstiere und ein Kontrolltier braucht. Andere bereits angesetzte Versuche konnten nicht weitergeführt werden, da entweder das Kontrolltier oder die Versuchstiere starben oder sogar von den Muttertieren aufgefressen wurden. So zogen sich diese Versuche zwei Jahre hin.

D) Zusammenfassung.

In der ersten Versuchsserie wurde bei 4 ausgereiften Kaninchenböcken nach subcutanen Injektionen von insgesamt 10.250 R.E. keinerlei Reaktion bezüglich des Genitalsystems einschließlich hormonaler Geschlechtsdrüsen und akzessori-

scher Geschlechtsmerkmale erreicht; mit Ausnahme eines Tieres, das erst 4 Wochen nach der letzten Injektion wieder ein zugesetztes Weibchen mit Erfolg deckte. Die makroskopischen und mikroskopischen Untersuchungen der Hoden und akzessorischen Geschlechtsorgane ergaben keinerlei Unterschied im Vergleich zu nichtbehandelten Tieren.

Weiterhin konnte in der II.—IV. Versuchsserie ebenfalls an 4 ausgereiften Kaninchenböcken gezeigt werden, daß eine temporäre Sterilisation durch H.V.H. möglich ist. Diese Sterilität trat allerdings erst nach Gaben von7,800 M.E. (etwa 39.000 R.E.) ein. Alle 4 Tiere hatten nach 4.900 M.E. noch normale Junge gezeugt. Die Sterilität hielt in zwei Fällen 3 Monate an. Die beiden anderen Tiere waren zwecks Untersuchung der Hoden eine Woche nach Versuchsende getötet worden. Sie waren beide steril. Auch in diesen Serien war makroskopisch und mikroskopisch kein Unterschied gegenüber normalen Tieren festzustellen.

In der V. und VI. Serie wurde jugendlichen männlichen Mäusen, die der Altersklasse 1 (nach Borst und Gostimirović) entsprachen, Rohprolan in Substanz unter die Rückenhaut implantiert. Hierbei fand sich im Gegensatz zu den Versuchen von H. O. Neumann, Boeters, Lucarelli, Aschheim und Zondek, die gelöstes Prolan subcutan injiziert hatten, keine Vergrößerung der Nebenorgane. In Uebereinstimmung mit den Versuchen obiger Autoren wurden vereinzelt Symplasmen gefunden im Sinne einer Schädigung des germinativen Epithels. Eine Beeinflussung der Spermiogenese war nicht festzustellen (vgl. De Jongh).

In den beiden letzten Serien wurden entsprechende Tiere genommen wie in der V. und VI. Serie. Statt Rohprolan bekamen diese Versuchstiere aus der Drüse gewonnene H.V.H.-Substanz implantiert. Obwohl die nach Aschheim und Zondek ausgewertete Hormonmenge nur 1/10 bis 1/8 der in den vorangehenden Versuchen betrug, war im Vergleich zu den Resultaten dieser Versuche ebenfalls keine Beeinflussung der Spermiogenese in den Hoden der Versuchstiere nachzuweisen, die akzessorischen Geschlechtsorgane wiesen keine Veränderungen auf, lediglich war jetzt bereits ausgeprägtere Symplasmenbildung nachzuweisen.

E) Schlußbetrachtung.

Bei dem Versuch, die Ergebnisse der einzelnen Autoren zusammenzufassen, konnte ich feststellen, daß die widerspre-

chenden Angaben aus der Verschiedenheit der Form des Auszuges sowie der Applikation und der verschiedenen physikalischen und chemischen Behandlung der verwendeten H.V.H.e resultierten. Während fast alle Autoren (H.O. Neumann, Boeters, Kraus u. a.) durch protrahierte H.V.H.-Gaben in Form von Injektionen eine Vergrößerung der Samenblasen und Prostata und bei längerer Versuchsdauer bezw. durch größere Dosen von H.V.H. einen überstürzten Entwicklungsimpuls auf die Hoden erreichten, trat bei unseren Implantationsversuchen lediglich eine Symplasmenbildung im Sinne einer Schädigung des germinativen Epithels auf, ohne daß vorher eine Vergrößerung der Nebenorgane zu bemerken war. Ob es überhaupt möglich ist, durch Implantationen von H.V.H.-Substanz dieselben Erscheinungen hervorzurufen, wie durch mehrmalige Injektionen des gelösten H.V.H.s, können erst weitere Versuche entscheiden.

Weiterhin fanden H.O. Neumann, Fels, Bock und Fukushima eine bedeutend geringere Wirkung des Schwangerenharns als des aus Schwangerenharn gewonnenen H.V.H.-Extraktes. Diese Tatsache wurde auf das im Schwangerenharn vorhandene Ovarialhormon zurückgeführt.

H.O. Neumann und Boeters konnten außerdem feststellen, daß der Hoden bedeutend resistenter gegen Prolan ist, als das Ovar!

Wie unsere 4 letzten Serien ergeben haben, konnten auch Wallen-Lawrence, Z. und H. B. van Dyke, H. O. Neumann und Boeters zeigen, daß das aus Schwangerenurin hergestellte Prolan ebenfalls eine geringere und verzögerte Wirkung besitzt, als die aus dem Hypophysenvorderlappen gewonnenen Extrakte. Sie dachten, wie Geiger, an die Möglichkeit einer Geschlechtsspezifität des H.V.H. Weitere Versuche zur Revision des von Aschheim und Zondek aufgestellten Satzes: „Die Hypophysenvorderlappenhormone sind die übergeordneten, allgemeinen, unspefischen Sexualhormone“ sind bisher nicht veröffentlicht worden. Unter der Leitung von H. O. Neumann werden augenblicklich entsprechende Untersuchungen angestellt.

Es wäre möglich, daß das H.V.H. in seinem chemischen Aufbau Geschlechtsunterschiede aufweist, wenn auch der Unterschied nur in einer anderen Bindung in einer Seitenkette bestehen sollte. Warum sollten auch ausgerechnet die Hypophysenzellen, die wie alle anderen Körperzellen ursprünglich bisexuell angelegt sind und sowohl die männlichen wie die

weiblichen Gene enthalten, in ihrer weiteren Entwicklung sich vollkommen anders verhalten, als alle übrigen Zellen des Körpers und keine geschlechtliche Differenzierung durchmachen?

Die Untersuchungen von Goldschmidt haben gezeigt, daß jede Tierzelle die XX- oder XY-Gruppe enthält, wobei X (weiblich) innerhalb der 48, für den Menschen charakteristischen Chromosomenzahl, ein bestimmtes Chromosomenpaar darstellt, das die genetische Geschlechtlichkeit bestimmt, während Y (männlich) nur ein einziges Chromosom ist. Ein befruchtungsfähiges Ei wird also nach der Reduktionsteilung immer ein X-Chromosom, dagegen Spermien in demselben Stadium entweder ein X- oder Y-Chromosom enthalten. Die Befruchtung durch ein männliches Sperma, das die X-Gruppe trägt, muß also zwangsläufig ein weibliches Individuum erzeugen. Entsprechend würde das Zusammentreffen eines männlichen Y-Chromosoms mit einer Eizelle die XY-Gruppe also ein männliches Individuum hervorbringen. Dieses ist die genotypische Geschlechtsbestimmung.

Weiterhin konnte Goldschmidt zeigen, daß jede Zelle eine gewisse alternative Entwicklungsmöglichkeit hat, die von einem individuell zeitlich verschiedenen Determinationspunkt eine bestimmte Richtung erhält. Maßgebend für diese Richtung ist die in der Zelle vorhandene XX- oder XY-Gruppe. Bei den höher differenzierten Lebewesen werden nun die Funktionen einer Urzelle auf verschiedene Zellen verteilt, sodaß die übrigen Funktionen immer mehr in den Hintergrund treten, obwohl sie in den betreffenden Zellen in der Anlage noch vorhanden sind, während jeder Zelle eine bestimmte Hauptaufgabe zukommt. Das innersekretorische Drüsensystem stellt nach der heutigen Anschauung solche äußerst differenzierten Zellen dar, wobei speziell die Sexualhormone die alternative Determination übernommen haben.

Der Hormonapparat muß also in einer bestimmten Richtung wirken, die vom vorhandenen Geschlecht kontrolliert wird. So wie jedes Individuum bis zu einem bestimmten Zeitpunkt die männlichen wie die weiblichen Geschlechtsanlagen in gleicher Weise entwickelt, muß natürlich bis zu diesem Determinationspunkt jede Zelle die Möglichkeit besitzen, sich sowohl nach der weiblichen wie männlichen Richtung hin zu entwickeln, d. h. jede Zelle enthält männliche und weibliche Anlagen, die durch das frühe, bezw. späte Auftreten des Determinationspunktes im ersten Falle ausgesprochen männlich oder

weiblich, und im zweiten Falle hermaphroditisch in ihrem Charakter beeinflußt werden.

Gehen wir von dieser Grundlage aus, so würde das bedeuten, daß in jedem Individuum ein gewisses konstantes Verhältnis zwischen dem männlichen und weiblichen Hormonanteil besteht. Ein Ueberwiegen des männlichen würde charakteristisch für das männliche und entsprechend ein Ueberwiegen des weiblichen Hormonanteils charakteristisch für das weibliche Geschlecht sein. Der Satz Aschheim und Zondeks würde demnach zu ändern sein: „Die H.V.H.e sind die übergeordneten, aus männlichem und weiblichem Hormonanteil für jedes Individuum konstant zusammengesetzten Sexualhormone."

Nehmen wir die Geschlechtsspezifität des H.V.H. als gegeben an, so lassen sich eine Menge verschiedener Resultate bei scheinbar denselben Versuchsbedingungen erklären, indem die Frage aufgeworfen werden muß, woher stammte das verwandte H.V.H., von einem männlichen oder weiblichen Individuum?

Da bei Extrakten aus dem Hypophysenvorderlappen kein Unterschied gemacht wurde zwischen von männlichen und weiblichen Tieren genommenen Hypophysen, ist es klar, daß diese viel mehr männliche Hormonanteile enthalten könnten, als die aus Schwangerenharn gewonnenen H.V.H.e, die ja dann vorwiegend weibliches Hormon aufweisen würden. Dies würde die viel größere Resistenz der Hoden als der Ovarien gegenüber „H.V.H." erklären können. Außerdem würden solche Ueberlegungen erklären, warum die aus Schwangerenharn gewonnenen H.V.H.e bei männlichen Tieren viel weniger wirksam sind, als die, die aus der Drüse gewonnen werden.

Andererseits ist aber zu betonen, daß inzwischen eine Reihe von Autoren feststellen konnten, daß die aus Schwangerenharn hergestellten sogenannten H.V.H.e in ihrer biologischen Wirkung nicht in allen Reaktionen mit den biologischen Funktionen der aus der Drüse hergestellten übereinstimmten. Für unsere spezielle Fragestellung: H.V.H. und männliche Keimdrüse, ergibt sich daraus die Forderung, daß neue Wege zur Erforschung eingeschlagen werden müssen.

Zum Schluß meiner Arbeit möchte ich Herrn Geheimrat Prof. Dr. E. Kehrer verbindlichst danken für die Ueberlassung des Themas und Herrn Prof. Dr. H. O. Neumann für die Durchsicht meiner histologischen Präparate und vielseitigen Ratschläge und Unterstützungen im Verlauf der Arbeit.

F) Literaturverzeichnis

Aschheim und Gesenius: Ueber Stoffwechselwirkungen von Sexualhormonen auf ihr Erfolgsorgan. Arch. Gyn. 153. (Ber. 26/13).

Aschheim: Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn. Bln. 1930, Zbl. f. Gebh. 85/1929, Med. Welt 14/1930.

Beuthner und Fels: Der Einfluß des weiblichen Sexualhormons auf die männliche Zeugungsfähigkeit. Endokr. 1928, Bd. 2.

Berblinger: Die Korrelation zwischen Hypophyse und Keimdrüse. Klin. Wschr. 1932 II.

Biedl: Ueber die Sexualhormone der Keimdrüse und des Hypophysenvorderlappens. Med. Kl. 1931 II.

Bock: Die Wirkung des H.V.H. auf infantile männliche Mäuse. Inaug.-Dissert. Marburg 1931.

Boeters: H.V.H.e und männliche Sexualorgane. Arch. Gyn. 144/1931.

—— Das H.V.H. (Prolan) und die männliche Keimdrüse. Virchow Arch. Bd. 280/1.

—— Prolanversuche an jungen männlichen Ratten. D. med. W. 1930 II.

Borst: Ueber Beziehungen zwischen H.V.H. (Prolan) und den männlichen Keimdrüsen. D. med. W. 1930 II.

Borst, Döderlein und Gostimirović Die Wirkung des H.V.H. (Prolan) auf juvenile männliche Mäuse. Mü. med. W. 1930, Nr. 12 und 36.

dieselben: Die Wirkung des Prolan A auf die männliche und juvenile weibliche Keimdrüse. Mü. med. W. 1931, Nr. 1 und 11.

Borst und Gostimirović: Ueber die Wirkung des Prolan A auf das Genitale junger weißer Mäuse. Bemerk. z. Arb. v. Czyzak. Zbl. f. Gyn. 1932, Nr. 27.

Bourg: Nouveau procédé d'application de la réaktion de Zondek et Aschheim pour le diagnostic biologique de la grossesse. Arch. intern. med. exper. 6 1930 (Ber. 19/316).

Brouha et Simonnet: A propos du diagnostic biologique précoce de la grossesse. Gyn. et Obst. 20/1929 (Ber. 17).

Colombi: 1931 L'azione del Prolan di Zondek sulle cellule interst. del testic. Arch. ital. Anat. 2/1931 (Ber. 21/619).

Czyzak: Zbl. Gyn. 1932, Nr. 9.

Domm: Precocious development of sexual characters in the fowl by homeoplastic hypophyseal implants. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 29/1931 (Ber. 22/735).

Engle: The reponse of the male genital system to treatment with urine from pregnant women and from men. Anat. Rec. 43/1929 (Ber. 17/338).

Evans: Present position of our knowledge of anterior pituitary function. J. Amer. med. Assoc. 101/1931.

Evans, Meyer and Simpson: Relation of prolan to the the anterior hypophysial hormones. Amer. J. Physiol. 100/1932.

Evans and Simpson: Antagonism of growth and sex hormones of the anterior hypophysis. J. Amer. med. Assoc. 91/1928 (Ber. 15/582).

Freud: Sind die als H.V.H. bezeichneten Stoffe im Harn identisch mit den ähnlich wirkenden Stoffen aus der Hypophyse? D. med. Wschr. 1932/1.

—— Wirken Sexualhormone direkt auf die sekundären Geschlechtsorgane oder nur durch die Hypophyse? Klin. Wschr. 1932/1 (Ber. 22/734).

—— Wirkung des Hypophysenextrakts bei Kastraten (Unterschied gegenüber gonadotropen Harnextrakten). Acta Brev. neerl. Physiol. etc. 3/1933 (Ber. 26/315).

Freud und Oestreicher: Nebennierenrindenhormon und Geschlechtsapparat. Act. Brev. neerl. Physiol. etc. 3/1933 (Ber. 26/315).

Fukushima: Cbl. f. Gyn. u. Geb. 1933.

Geiger: Ist eine Sterilisierung männlicher Tiere durch Verabfolgung von H.V.H.-Präparaten möglich? Zbl. Gyn. 1934/35.

Geréb: Zschr. f. Gebh. 1931/443.

Hertwig: Die 3. Reifeteilung in der Spermiogenese des Menschen und der Katze und ihre experimentelle Auslösung durch Prolan im jugendlichen Rattenhoden. Z. mikr. anat. Forsch. 33/1933 (Ber. 26/172).

Hill and Parkes: Relation between the anterior pituitary body and the gonads. Pt. III Proc. roy. Soc. Lond. B. 107, 1931.

Ignazio: Sull'azione del prolan di Zondek sul testicole. Atti Soc. ital. Urol 189/1932 (Ber. 25/646).

Jongh, de: H.V.H. und männliche Geschlechtsorgane. Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1930/1.

—— Die Wirkung der Sexualhormone der Hypophyse auf männliche Tiere. Pflügers Arch. 226/4—5.

Kraus: Die Wirkung des Prolans auf die männlichen Geschlechtsorgane. Kl. Wschr. 1930/32.

—— Verwendungsmöglichkeit junger Mäuse (männlicher) für die Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn. Med. Klin. 1930/14.

—— Zur Wirkungsweise des Prolans. Arch. Gyn. 145/1931.

—— Beziehungen zwischen dem Hypophysenvorderlappen u. den Zwischenzellen des Hodens. Auf Grund von Prolanversuchen an Maus und Ratte. Verh. 2. intern. Kongr. Sex.forsch. 1931 (Ber. 23/103).

Leonhard: Difference between human anterior pituitary extrakt and prolan. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 30/1933 (Ber. 26/315).

Lucarelli: Modificacini strutturali in animali maschi, sani e castrati con ormone sessuale i ipofisario. (Ber. 1933/23).

Møller-Christensen: Einige Versuche mit Entfernung der Hypophyse bei geschlechtsreifen Ratten. Nord. med. Tidskr. 1933 (Ber. 26/314).

Moore: A critique of sex hormone antagonism. Verb. 2. internat. Kongr. sex. forsch. 1931.

Moore and Price: Gonad hormone functions, and the reciprocal influence between gonads and hypophysis with its bearing on the problem of sex hormone antagonism. Amer. J. Anat. 50/1932.

—— —— Some effects of fresh pituitary homo implants and of the gonad-stimulating substance from human pregnancy urine on the male rat. Am. J. Physiol. 99/1931 (Ber. 22/736).

Martins, Phales and Rocha: The regulation of the hypophysis by the testicle, and some problems of sexual dynamics. Indocrinology 15/1931.

Neumann, H. O.: H.V.H. (Prolan) und die männliche Zbl. f. Gyn. 1931, Nr. 7.

— — Das H.V.H. Prolan und seine Beziehungen zur männlichen Keimdrüse. Zbl. Gyn. 1931, Nr. 7.

— — Experimentelle Studien zum Problem der Geschlechtsumwandlung. Ztschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 101.

— — Hypophysenvorderlappen u. männliche Keimdrüse. Med. Klin. Nr. 21.

Neumann, H. O. und Péter: Die Beeinflussung der Geschlechtsfunktion junger männlicher Tiere durch Prolan. Zbl. Gyn. 1932.

Ohnishi: Ueber die histologischen Veränderungen der innersekretorischen Organe bei mit H.V.H. und Hypophysenhinterlappen gefütterten jungen Ratten (Ber. 1933).

Perelmann: Versuch eines Studiums der Hormone der Geschlechtsdrüsen und des vorderen Lappens der Hypophyse vermittels der Methodik der Parabiose. Z. med. Ciklu 2/1932.

Pesenecker: Inaug.-Dissertat. Marburg 1933.

Rabinowicz: Die Hormone des Gehirnanhangs und ihre Reaktion auf Männchen. Ginek. polsk. 12/1933 (Ber. 26/171).

Reichert, Pencharz, Simpson, Meyer and Evans: Relative ineffectiveness of prolan in hypophysectomized animals. Amer. J. Physiol. 100/1932.

Reiss, Selye und Balint: Ueber die Beeinflussung des männlichen Genitals durch den luteinisierenden Wirkstoff der Hypophyse. Endokrin. 9/1931 (Ber. 21/476).

Riddle, Bates and Dykshorn: New hormone of the anterior pituitary. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 29/1932.

Schockaert: Reponse of the male genital system of the immature domestic duck to injections of anterior-pituitary substances. Anat. Rec. 50/4/31.

Smith and Engle: Exp. ev. reg. the role of H.V. in the devellopment a. regul. of the genital system. Amer. J. Anat. 40/2/1927.

Smith and Leonard: Mating reaction of hypophysectomized male rats trated with pregnancy urine extracts. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 30/1933 (Ber. 26/315).

dieselben: Effect of injecting pregnancy-urine extracts in hypophysectomized rats. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 30/1933 (Ber. 26/318).

Steinach und Kun: Die entw. Bedeutung der Hypophyse als Aktiv. der Keimdrüseninkretion. Med. Klin. 1928/14.

Stricker: Ueber einen neuen Hypophysenvorderlappenhormontest. Arch. Gyn. 144/1931.

Voss und Loewe: Geschlechtsprägende Wirkung des Hypophysenvorderlappens beim Männchen. Pflügers Arch. d. g. Phys. 218/5—6/1928.

Wallen-Lawrence, Z. and H. B. van Dyke: Difference between gonad-stimulation by extracts of pregnancy-urine and of pituitary body. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 28/1931.

Lebenslauf.

Ich, Rolf Grüber, wurde am 7. November 1908 als Sohn des Kaufmanns Robert Grüber in Halver geboren. Nach dreijähriger Vorschulbildung besuchte ich die Rektoratschule zu Halver, ging Ostern 1923 auf die Realschule zu Lüdenscheid über und Ostern 1924 zum Realgymnasium in Lüdenscheid, wo ich Ostern 1927 die Reifeprüfung bestand. Während der ersten 5 Semester studierte ich in Marburg und bestand dort im Frühjahr 1930 das ärztliche Vorexamen. Im 6. Semester studierte ich in Münster, im 7. in Berlin, im 8. in Kiel und kam dann nach Marburg zurück. Hier bestand ich am 25. Juli 1933 das medizinische Staatsexamen.

Meine akademischen Lehrer waren:

in Marburg: Alverdes, Arndt, von Auvers, Baur, Claussen, Dittler, Eimer, Göppert, Grüneisen, Grüter, Hildebrand, Jaeck, Jacobshagen, Kehrer, Klapp, Klewitz, Korschelt, Kutscher, Loebell, Nauck, Naujoks, H. O. Neumann, Pfannenstiel, Ruete, Schwenkenbecher, Strecker, Uffenorde, Versé, Wiedhopf.

in Münster: Adler, Gantenberg, Hilgenberg, von Szily.

in Berlin: Kalk, Kopsch, Krayer, Rössle, Wagner.

in Kiel: Anschütz, Beck, Dold, Jores, Külz, Rominger, Schittenhelm, Stertz.